·综述与专论·

胃癌前状态的癌变风险及其发病机制的研究进展

王宇新[1]，彭文婉[1]，周正[1]，黄海阳[1，2]，卢晓敏[1]，董明国[1，2*]

1.523000 广东省东莞市中医院脾胃病科
2.523000 广东省东莞市中医药研究所
*通信作者：董明国，教授/博士生导师；E-mail：dgzyydmg@163.com

【摘要】　胃癌前状态包括胃黏膜萎缩和肠化，是胃癌发生发展过程中的关键环节，其患病率在我国呈上升趋势。本文详述了胃癌前状态和癌前病变在概念上的区别，从内镜下、病理组织学、生物标志物等层面识别胃癌前状态中癌变高风险患者的评估方法，总结了胃癌前状态的发病机制。本文表明胃癌前状态的癌变风险与病变的程度、范围、亚型等多种因素相关，胃黏膜微环境氧化与抗氧化作用、能量代谢、免疫稳态、细胞增殖与死亡等多个方面的失衡与紊乱是胃癌前状态的发病机制。临床需要综合谨慎评估胃癌前状态的癌变风险，从而为患者提供合适的监测和随访方案，提高早期胃癌的发现率。本文能够为我国胃癌前状态的高危筛查与防控措施提供有力的循证医学证据，并为机制研究与新药研发的深入开展提供借鉴。

【关键词】　胃癌前状态；胃癌；萎缩；肠化；癌变风险；发病机制；综述
【中图分类号】　R 735.2　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0884

Research Progress on Cancer Risk and Its Pathogenesis of Gastric Precancerous Conditions

WANG Yuxin[1]，*PENG Wenwan*[1]，*ZHOU Zheng*[1]，*HUANG Haiyang*[1，2]，*LU Xiaomin*[1]，*DONG Mingguo*[1，2*]
1.Department of Gastroenterology，Dongguan Traditional Chinese Medicine Hospital，Dongguan 523000，China
2.Dongguan Research Institute of Traditional Chinese Medicine，Dongguan 523000，China
**Corresponding author：DONG Mingguo，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：dgzyydmg@163.com*

【Abstract】　The gastric precancerous conditions includes gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia，which is key link in the occurrence and development of gastric cancer，and its prevalence is on the rise in China. This paper details the conceptual difference between gastric precancerous conditions and precancerous lesions，identifies the evaluation methods of patients with high risk of carcinogenesis in gastric precancerous conditions from the aspects of endoscopy，pathological histology，and biomarkers，and summarizes the pathogenesis of gastric precancerous conditions. This paper shows that the cancer risk of gastric precancerous conditions is related to various factors such as the degree，range and subtype of lesions. In the microenvironment of gastric mucosa，imbalance and disorder of oxidation and antioxidant effect，energy metabolism，immune homeostasis，cell proliferation and death are the pathogenesis of gastric precancerous conditions. A comprehensive and prudent assessment of the cancer risk of gastric precancerous conditions is needed in clinical practice，thus providing patients with appropriate surveillance and follow-up programs to improve the detection rate of early gastric cancer. This paper can provide powerful evidence-based medical evidence for high-risk screening and prevention measures of gastric precancerous conditions in China，provide a reference for the in-depth development of mechanism research and new drug development.

【Key words】　Gastric precancerous condition；Gastric cancer；Atrophy；Intestinal metaplasia；Cancer risk；Pathogenesis；Review

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82274381）；广东省基础与应用基础企业联合基金项目（2022A1515220059）；广东省中医药局科研项目（20231368）；董明国广东省名中医传承工作室建设项目（粤中医办函［2020］1号）；东莞市社会科技发展重点项目（201750715002434）；董明国东莞市名中医传承工作室建设项目（东卫办［2019］36号）
引用本文：王宇新，彭文婉，周正，等．胃癌前状态的癌变风险及其发病机制的研究进展［J］．中国全科医学，2024．［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0884.［www.chinagp.net］
WANG Y X，PENG W W，ZHOU Z，et al. Research progress on cancer risk and its pathogenesis of gastric precancerous conditions［J］．Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］．

作为临床常见的恶性肿瘤之一，胃癌因其高发病率和高死亡率而居各种恶性肿瘤前列，我国是胃癌高发国家，每年新发病例约 67.9 万例，死亡病例约 49.8 万例[1]。胃癌是由多因素参与、多靶点基因突变等导致的慢性复杂疑难疾病，目前肠型胃癌被广泛认可的发生发展过程为 Correa 教授提出的“正常胃黏膜→慢性浅表性胃炎→胃黏膜萎缩（gastric mucosal atrophy，GA）→肠化（intestinal metaplasia，IM）→胃黏膜上皮内瘤变（gastric intraepithelial neoplasia，GIN）→胃癌”这一经典演变模式[2]。根据欧洲消化内镜学会的《胃上皮癌前状态和病变的处理共识（MAPS Ⅱ）》[3]以及国内的《中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识（2020）》[4]，GA 和 IM 属于胃癌前状态，GIN 属于胃癌前病变。

近年来我国胃癌前状态患病率逐渐上升，且趋向年轻化，以华南地区为例[5]，胃癌前状态患病率由 2011—2015 年的 18.78% 上升为 2016—2020 年的 22.30%。对胃癌前状态尤其是癌变风险高的患者早期诊断、早期发现、早期治疗，是实现我国胃癌二级预防的重要内容[6]。本文分别从胃癌前状态的定义、癌变风险评估方法、发病机制 3 个角度进行归纳总结，以期为完善我国胃癌二级预防“三早”防控工作提供参考。

1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网等数据库，检索时间设定为建库至 2023 年 11 月，中文检索词包括“胃癌前状态”“胃黏膜萎缩”“肠化”“癌变风险”“发病机制”，英文检索包括“gastric precancerous condition”“gastric mucosal atrophy”“intestinal metaplasia”“cancer risk”“pathogenesis”。排除与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献，最终共纳入 59 篇文献。

2 胃癌前状态和癌前病变的定义

国际上对于胃癌前状态和癌前病变的概念区分和术语使用并不十分明确，从疾病角度来看，慢性萎缩性胃炎的病理表现必须存在 GA，可伴或不伴 IM、GIN，因此关于慢性萎缩性胃炎的研究常将 GA、IM、GIN 作为一个整体开展研究[7-8]，部分西方学者亦将三者归为广义的胃癌前病变[9-10]。然而随着胃镜检查和病理活检的逐渐普及，明确癌前状态和癌前病变在概念上的区别显得日趋重要。

从定义上看，GA 是指胃腔固有腺体减少，IM 是指胃固有腺被肠上皮化生腺体或被假幽门化生腺体替代[4]。当胃黏膜层的上皮细胞受到幽门螺杆菌（helicobacter pylori，Hp）、食物、胃酸等的持续刺激而被破坏又不能有效地修复时，人体本能地动员胃黏膜固有层腺管内的颈黏液细胞和干细胞增殖并转化成能分泌黏液的细胞，增加黏液分泌减轻刺激，这种转化的细胞像茶杯一样整齐地排列在腺管表面，故称为杯状细胞[11]。完全型 IM 同时在腺管底部转化出能分泌杀菌作用的防御素的潘氏细胞，重新担当起了胃黏膜的自身保护作用[12]。与 IM 属于胃黏膜自我修复表现不同，根据我国中华医学会病理学会拟定的《慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识》中采用的 5 级分类系统，GIN 属于上皮内肿瘤，其具有细胞和结构的异常，具有明确肿瘤性增生特征，但尚无侵袭性生长[13]。《中国胃癌筛查与早诊早治指南（2022，北京）》认为胃癌前病变指已证实与胃癌发生密切相关的病理学变化，即 GIN[14]。从临床来看，GA、IM 可以独立出现，也可以作为胃癌前病变的背景病变，与 GIN 相兼出现[15]。

3 胃癌前状态的癌变风险

胃癌前状态的癌变风险与病变的程度、范围等多种因素相关，存在个体差异，临床上可从内镜下、病理组织学、生物标志物等层面评估高风险患者，见表 1。

表 1 胃癌前状态癌变高风险患者的评估方法

Table 1 Evaluation methods of patients with high risk of carcinogenesis in gastric precancerous conditions

评估方法	胃黏膜萎缩	肠化
内镜下评估	木村－竹本分型开放型	EGGIM ≥ 5 分
病理组织学评估	OLGA Ⅲ、Ⅳ期	OLGIM Ⅲ、Ⅳ期
生物标志物评估	PG Ⅰ ≤ 70 ng/mL，PGR ≤ 3	不完全型

注：EGGIM= 内镜下肠化分级评分系统，OLGA= 可操作的胃炎分期评分系统，OLGIM= 可操作的肠上皮化生分期评分系统，PG= 血清胃蛋白酶原，PGR= PG Ⅰ 和 PG Ⅱ 的比值。

3.1 内镜下评估

GA 分为生理性萎缩和病理性萎缩，对于无 Hp 感染等病因，胃镜下黏膜萎缩仅局限于胃窦且程度轻，不伴有糜烂、IM 等征象的中老年人，可以诊断为生理性萎缩，癌变风险很低。病理性萎缩发生胃癌的风险与其范围、程度相关。木村－竹本分型是内镜下判断 GA 范围常用的方法，其根据 GA 界限是否超过贲门分为了闭合型和开放型，各型再根据范围大小分为 3 个等级[16]。XIAO 等[17]开展的一项纳入 14 项观察性研究的 Meta 分析表明，内镜下 GA 为木村－竹本分型开放型的患者胃癌风险显著高于闭合型（OR=8.02，95%CI=2.39~26.88）。随着电子染色内镜技术的进步，近期有学者在此基础上建立了内镜下肠化分级评分系统（the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia，EGGIM），评分为 0~10 分，其中 5 分及以上判定为高分[18]。FANG 等[19]纳入 7 项研究开展的 Meta 分

析结果表明，EGGIM 高分患者发生早期胃癌风险更高（*OR*=7.46，95%*CI*=3.41~16.31）。

3.2 病理组织学评估

2007 年国际萎缩研究小组基于胃炎新悉尼系统对 GA 程度的半定量评分方法，提出了可操作的胃炎分期评分系统（Operative Link for Gastritis Assessment，OLGA），将 GA 的范围和程度结合起来进行分期评价，其中 0、Ⅰ、Ⅱ期定义为低危分期，Ⅲ、Ⅳ期定义为高危分期[20，21]。HUANG 等[22]开展的一项单中心病例对照研究显示，OLGA Ⅱ期和高危分期均为早期胃癌的独立危险因素（*OR*=2.52、6.79）。2010 年，国际研究小组在 OLGA 基础上，根据 IM 范围和程度进一步提出了可操作的肠上皮化生分期评分系统（operative link on gastric intestinal metaplasia assessment，OLGIM），高危和低危分期与 OLGA 类似，亦有研究将 0、Ⅰ期定义为低危分期，把Ⅱ期划分为中危分期[23]。CHEN 等[24]进行的一项单中心病例对照研究显示，OLGIM 高危分期为早期胃癌的独立危险因素（*OR*=17.939，95%*CI*=1.874~171.722）。

3.3 生物标志物评估

血清胃蛋白酶原（pepsinogen，PG）有 PG Ⅰ和 PG Ⅱ两种类型，二者比值 PGR 和血清胃泌素 17（gastrin-17，G-17）起初作为非侵入性生物标志物用于筛查 GA，其后国内外大量研究发现 PGR、G-17 水平与胃癌发生风险相关，故被纳入我国新型胃癌筛查评分系统[25]。WANG 等[26]研究表明，PG Ⅰ和 PGR 水平与 OLGA 分期的升高呈显著负相关（$P<0.001$），新型胃癌筛查评分高危组的胃癌前病变和胃癌检出率明显高于其他组（$P<0.001$）。按照病理特征，IM 分为完全型和不完全型，而基于分泌的黏蛋白差异可将 IM 分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型，其中Ⅰ型对应完全型，Ⅱ型和Ⅲ型对应不完全型[27]。BOGDANOVA 等[28]进行的一项回顾性研究显示，不完全型 IM 尤其是Ⅲ型 IM 比 OLGA/OLGIM 分期系统更能预测胃腺癌的发生。尾侧型同源转录因子 2（caudal type homeobox transcription factor 2，CDX2）作为 IM 的特异性标志物可能在其由完全型到不完全型转变中扮演重要角色[29]，因此有学者根据转录因子表达差异对 IM 进行细分，提出了“完全型 IM→不完全型 IM”的 Correa 模式更新版[30]。然而由于 IM 通常为混合型，难以明确区分，且病理活检取样存在误差，免疫组织化学染色增加了时间和经济成本，目前 IM 组织学分型还未得到广泛推广。

4 发病机制

4.1 氧化与抗氧化作用失衡

在正常胃黏膜细胞内存在活性较高的超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-PX）等酶类清除活性氧（reactive oxygen species，ROS）、活性氮（reactive nitrogen species，RNS）等自由基维持胃内氧化与抗氧化作用平衡[31]。Hp 持续感染[32]和高盐[33]、酒精[34]等来自饮食的不利因素刺激可以直接诱导胃上皮细胞产生大量 ROS 破坏平衡，即出现氧化应激损伤。细胞内 ROS 过度积累可以诱导 DNA 损伤和突变，破坏抑癌基因的表达和功能，造成脂质和蛋白质过氧化，产生丙二醛（malondialdehyde，MDA）等病理产物[35]。慢性炎症、胃黏膜损伤是胃癌前状态的重要特征，大量炎症细胞、因子充斥于组织中增加组织耗氧量，黏膜损伤后新生血管发育不成熟导致血流灌注不足和供氧能力下降，形成组织缺氧微环境[36]。组织缺氧条件下缺氧诱导因子 1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）被激活，HIF-1α 可以诱导血红素加氧酶 1（heme oxygenase-1，HO-1）的表达，清除 ROS，发挥抗氧化作用[37]。然而研究发现，Hp 感染通过影响 HIF-1α 和 ROS 表达水平促进胃癌的发生、发展，HIF-1α 与 ROS 存在明显的相关性[38]。当发生氧化应激损伤时，HO-1 的下调可能与核因子红细胞 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2，Nrf2）表达降低有关[39]。但另一方面，HO-1 过度激活可产生过量的游离二价铁离子造成细胞内铁超载，继而触发芬顿反应并产生大量 ROS，导致细胞出现氧化应激损伤[40]。在胃癌前状态的缺氧微环境中，HIF-1α 高表达对氧化应激的影响尚未明晰，有待进一步研究。

4.2 能量代谢紊乱

由于 GA 直接导致胃蛋白酶原、胃泌素、胃酸等分泌异常，胃癌前状态患者消化功能下降，无法从食物中获取足够的营养物质供给能量代谢，且在缺氧、慢性炎症、氧化应激等因素持续影响下，胃中逆生干细胞逐渐发生由代谢产物堆积导致的代谢紊乱，代谢异常的逆生干细胞成为了累积 DNA 损伤进而发生恶性转化的关键靶细胞，最终导致胃癌的发生[41]。以胃黏膜组织缺氧为例，缺氧可以导致细胞线粒体功能障碍，同时氧含量降低不能满足氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）的三羧酸循环供能，故而转向糖酵解快速且少量地生成 ATP，发生糖代谢重编程[42]。虽然糖酵解 ATP 生成数量不及 OXPHOS，但生成速率更快，效率更高，且代谢产物乳酸、ROS 有助于肿瘤细胞生长、增殖，故肿瘤细胞在有氧环境下倾向于糖酵解，这种现象被称为有氧糖酵解（aerobic glycolysis，AEG）或“Warburg 效应”[43-44]。

4.3 免疫稳态失衡

在 Hp 感染、炎症性饮食[45]等因素的持续刺激

下，胃黏膜的炎症反应从抗感染、修复组织损伤的免疫稳态模式下转变为持续的“非可控性炎症”[46]，表现为免疫细胞如巨噬细胞亚群比例的改变和白介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）等促炎性细胞因子的积累。非可控性炎症是免疫失衡的表现，过多的促炎因子可以通过激活核转录因子 κB（nuclear transcription factor-κB，NF-κB）等致癌信号通路，诱导氧化应激等途径发挥致癌作用，这个过程在胃中被称为慢性胃炎的“炎癌转化”模式[47]。在“炎癌转化”过程中，机体经历炎症反应逐步增强，到免疫功能受限的动态变化[48]。例如 IL-32 受 IL-1β、TNF-α 等刺激产生，发挥促炎作用，其表达水平会随胃黏膜病变严重程度进展而升高，但在胃黏膜发生 IM 甚至 GIN 阶段，IL-32 可以诱导巨噬细胞 M2 极化发挥免疫抑制作用，减弱免疫监视，为异型细胞创造免疫逃逸的条件[49-50]。

4.4 细胞增殖与死亡失衡

正常情况下，胃黏膜细胞的增殖和死亡处于动态平衡，维持细胞数量的相对恒定，进而保持胃黏膜的稳定性[2]。胃黏膜细胞增殖与死亡失衡是导致 GA 及异常修复的直接原因，其表现主要包括了胃黏膜正常细胞如壁细胞的异常死亡和增殖受阻，异型细胞如结肠型上皮细胞、Lgr5+ 干细胞的过度增殖等。多种程序性细胞死亡（programmed cell death，PCD）形式参与了由癌前状态到癌前病变、胃癌的过程，包括细胞凋亡[51]、自噬[52]、焦亡[53]、程序性坏死[54]、铁死亡[55]等。在消化道肿瘤的发生发展过程中，PCD 存在“两面性”[56]，一方面，其在胃肠道肿瘤细胞中能被显著抑制，诱导肿瘤细胞生长及产生耐药性[57]；另一方面，其在癌前疾病如溃疡性结肠炎[58]、慢性胰腺炎[59]中表达上调，促进 ROS 积累及脂质过氧化，诱导“炎癌转化”。因此需要对 PCD 在胃癌前状态的阶段中扮演何种角色进行深入研究，并明确其影响的胃黏膜细胞类型。

5 总结与展望

综上所述，未来需要加大对胃癌前状态中癌变高风险患者的筛查和治疗，完善胃癌前状态的监测和随访手段，深入研究发病机制并不断精进治疗策略，这将有力提高我国胃癌前状态和胃癌的防治水平，从而全面降低我国胃癌的社会、经济和医疗负担。目前仍亟需解决和完善的问题有：（1）消化内镜医师应通过参加培训和学术讲座等方式提高内镜下评估胃癌前状态癌变风险的能力；（2）病理医师和消化内镜医师应密切合作和交流，提高通过病理组织学判断胃癌前状态癌变高风险患者的水平；（3）除了根除 Hp 治疗外，胃癌前状态尚缺乏其他能逆转疾病进展的药物，部分有一定治疗作用的中药机制亦不明确，未来需要通过深入研究发病机制寻找治疗的靶点与药物，并分析中药发挥疗效的具体作用机制。

作者贡献：王宇新负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、绘制表格、论文撰写；彭文婉、周正负责论文修订；黄海阳、卢晓敏负责文章的质量控制及审校；董明国负责论文修订、文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] THRIFT A P，WENKER T N，EL-SERAG H B. Global burden of gastric cancer：epidemiological trends，risk factors，screening and prevention［J］. Nat Rev Clin Oncol，2023，20（5）：338-349. DOI：10.1038/s41571-023-00747-0.

[2] CORREA P，PIAZUELO M B. The gastric precancerous cascade［J］. J Digest Diseases，2012，13（1）：2-9. DOI：10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.

[3] PIMENTEL-NUNES P，LIBÂNIO D，MARCOS-PINTO R，et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach（MAPS II）：European Society of Gastrointestinal Endoscopy（ESGE），European Helicobacter and Microbiota Study Group（EHMSG），European Society of Pathology（ESP），and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva（SPED）guideline update 2019［J］. Endoscopy，2019，51（4）：365-388. DOI：10.1055/a-0859-1883.

[4] 国家消化系疾病临床医学研究中心（上海），国家消化道早癌防治中心联盟，中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组，等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识（2020年）［J］. 中华消化杂志，2020，40（11）：731-741. DOI：10.3760/cma.j.cn311367-20200915-00554.

[5] ZHANG Z F，ZHANG X G. Chronic atrophic gastritis in different ages in South China：a 10-year retrospective analysis［J］. BMC Gastroenterol，2023，23（1）：37. DOI：10.1186/s12876-023-02662-1.

[6] RUGGE M，SACCHI D，GRAHAM D Y，et al. Secondary prevention of gastric cancer：merging the endoscopic atrophic border with OLGA staging［J］. Gut，2020，69（6）：1151-1152. DOI：10.1136/gutjnl-2019-319107.

[7] WANG L H，DING X，LI P，et al. Efficacy and safety of Weifuchun Tablet for chronic atrophic gastritis：a systematic review and meta-analysis［J］. PLoS One，2023，18（4）：e0284411. DOI：10.1371/journal.pone.0284411.

[8] HE Y，LIU H H，ZHOU X L，et al. Rutaecarpine ameliorates murine N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis by sonic hedgehog pathway［J］. Molecules，2023，28（17）：6294. DOI：10.3390/molecules28176294.

[9] 中华医学会消化病学分会，中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国慢性胃炎诊治指南（2022 年，上海）［J］. 中华消化杂志，2023，43（3）：145-175. DOI：10.3760/cma.j.cn311367-20230117-00023.

[10] FELDMAN M, FRIEDMAN L, BRANDT L. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease [M]. 11th ed. Amsterdam: Elsevier. 2021: 256-257.

[11] LATORRE G, PIZARRO M, FORD J S, et al. Evaluation of trefoil factor 3 as a non-invasive biomarker of gastric intestinal metaplasia and gastric cancer in a high-risk population [J]. Gastroenterol Hepatol, 2023, 46 (6): 411-418. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.04.004.

[12] RUSTGI S D, ZYLBERBERG H M, HUR C, et al. Management of gastric intestinal Metaplasia [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21 (9): 2178-2182. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.03.010.

[13] 中华医学会病理分会消化病理学组筹备组. 慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.05.001.

[14] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44 (7): 634-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220617-00430.

[15] 卞立群, 王凤云, 陈婷, 等.《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则》中萎缩性胃炎与癌前病变内容解读 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31 (5): 323-326. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.02.

[16] DELGADO-GUILLENA P G, BORRALLO-CRUZ J A, SÁNCHEZ-JARA C V, et al. Identifying the gastric atrophic border according to Kimura-Takemoto classification by using high-definition endoscopes and a new virtual chromoendoscopy modality [J]. Gastroenterol Hepatol, 2023, 46 (7): 557-559. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.05.007.

[17] XIAO S Y, FAN Y H, YIN Z H, et al. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36 (1): 55-63. DOI: 10.1111/jgh.15177.

[18] MARCOS P, BRITO-GONÇALVES G, LIBÂNIO D, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? [J]. Gut, 2020, 69 (10): 1762-1768. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320091.

[19] FANG S S, FU Y H, DU S J, et al. The role of the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia in assessing gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1018248. DOI: 10.3389/fonc.2022.1018248.

[20] ZHAO Q C, JIA Q, CHI T Y. U-Net deep learning model for endoscopic diagnosis of chronic atrophic gastritis and operative link for gastritis assessment staging: a prospective nested case-control study [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023, 16: 17562848231208669. DOI: 10.1177/17562848231208669.

[21] 时永全, 陈敏, 王学红, 等. 慢性萎缩性胃炎诊疗和羔羊胃提取物维B12临床应用专家指导意见 [J]. 中华消化杂志, 2022, 42 (9): 577-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220630-00316.

[22] HUANG Y, CHEN J N, GUO Y X, et al. Staging of operative link on gastritis assessment and operative link on gastric intestinal metaplasia systems for risk assessment of early gastric cancer: a case-control study [J]. J Clin Pathol, 2023: jcp-2023-209209. DOI: 10.1136/jcp-2023-209209.

[23] LEE J W J, ZHU F, SRIVASTAVA S, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP) [J]. Gut, 2022, 71 (5): 854-863. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324057.

[24] CHEN M, LIU X L, ZHU X J, et al. Endoscopic grading of gastric atrophy and histological gastritis staging on risk assessment for early gastric cancer: a case-control study [J]. J Dig Dis, 2023, 24(4): 262-270. DOI: 10.1111/1751-2980.13198.

[25] LIU X M, MA X Y, LIU F, et al. Gastric cancer screening methods: a comparative study of the Chinese new gastric cancer screening score and Kyoto classification of gastritis [J]. Gastroenterol Res Pract, 2022, 2022: 7639968. DOI: 10.1155/2022/7639968.

[26] WANG X T, ZHANG Q P, HAN F, et al. The application of new gastric cancer screening score system for gastric cancer screening and risk assessment of gastric precancerous lesions in China [J]. Scand J Gastroenterol, 2023, 58 (1): 34-37. DOI: 10.1080/00365521.2022.2099761.

[27] SHAH S C, GAWRON A J, MUSTAFA R A, et al. Histologic subtyping of gastric intestinal Metaplasia: overview and considerations for clinical practice [J]. Gastroenterology, 2020, 158 (3): 745-750. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.004.

[28] BOGDANOVA I, POLAKA I, ALEKSANDRAVIČA I, et al. Role of pre-existing incomplete intestinal metaplasia in gastric adenocarcinoma: a retrospective case series analysis [J]. World J Clin Cases, 2023, 11 (12): 2708-2715. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i12.2708.

[29] KOIDE T, KOYANAGI-AOI M, UEHARA K, et al. CDχ2-induced intestinal metaplasia in human gastric organoids derived from induced pluripotent stem cells [J]. iScience, 2022, 25(5): 104314. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104314.

[30] SUGANO K, MOSS S F, KUIPERS E J. Gastric intestinal Metaplasia: real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer? [J]. Gastroenterology, 2023, 165(6): 1352-1366.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.028.

[31] 吉跃进, 沈洪, 朱磊. 中药治疗慢性萎缩性胃炎研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39 (5): 166-170, 后插31. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.05.040.

[32] TSUKANOV V V, SMIRNOVA O V, KASPAROV E V, et al. Dynamics of oxidative stress in Helicobacter pylori-positive patients with atrophic body gastritis and various stages of gastric cancer [J]. Diagnostics, 2022, 12 (5): 1203. DOI: 10.3390/diagnostics12051203.

[33] BALENDRA V, AMOROSO C, GALASSI B, et al. High-salt diet exacerbates H. pylori infection and increases gastric cancer risks [J]. J Pers Med, 2023, 13 (9): 1325. DOI: 10.3390/jpm13091325.

[34] TAMURA M, MATSUI H, KANEKO T, et al. Alcohol is an oxidative stressor for gastric epithelial cells: detection of superoxide in living cells [J]. J Clin Biochem Nutr, 2013, 53 (2): 75-80. DOI: 10.3164/jcbn.13-32.

[35] WU S Y, CHEN Y Q, CHEN Z Q, et al. Reactive oxygen species

and gastric carcinogenesis: the complex interaction between Helicobacter pylori and host［J］. Helicobacter，2023，28（6）：e13024. DOI：10.1111/hel.13024.
［36］XIA X，WANG S C，NI B，et al. Hypoxic gastric cancer-derived exosomes promote progression and metastasis via miR-301a-3p/PHD3/HIF-1α positive feedback loop［J］. Oncogene，2020，39（39）：6231-6244. DOI：10.1038/s41388-020-01425-6.
［37］NAKASHIMA M，WATANABE M，NAKANO K，et al. Differentiation of Hodgkin lymphoma cells by reactive oxygen species and regulation by heme oxygenase-1 through HIF-1α［J］. Cancer Sci，2021，112（6）：2542-2555. DOI：10.1111/cas.14890.
［38］李文茜，王学红，朱思雨，等. 胃炎及胃癌患者血清 HIF-1α 和 ROS 表达水平与 Hp 感染的关系及临床意义［J］. 检验医学与临床，2023，20（11）：1532-1535.
［39］LOBODA A，STACHURSKA A，FLORCZYK U，et al. HIF-1 induction attenuates Nrf2-dependent IL-8 expression in human endothelial cells［J］. Antioxid Redox Signal，2009，11（7）：1501-1517. DOI：10.1089/ars.2008.2211.
［40］吴雨昊. HIF-1α/HO-1 介导的细胞铁死亡在 DEHP 致未成熟睾丸发育损伤中的作用及机制研究［D］. 重庆：重庆医科大学，2022.
［41］MIAO Z F，ADKINS-THREATS M，BURCLAFF J R，et al. A metformin-responsive metabolic pathway controls distinct steps in gastric progenitor fate decisions and maturation［J］. Cell Stem Cell，2020，26（6）：910-925.e6. DOI：10.1016/j.stem.2020.03.006.
［42］张家祥，周永学，闫曙光，等. 缺氧诱导的线粒体自噬与糖代谢重编程对胃癌前病变影响的研究进展［J］. 中国癌症杂志，2022，32（10）：1007-1015. DOI：10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.10.009.
［43］LOU F C，ZHANG M B. RFC2 promotes aerobic glycolysis and progression of colorectal cancer［J］. BMC Gastroenterol，2023，23（1）：353. DOI：10.1186/s12876-023-02984-0.
［44］PAUL S，GHOSH S，KUMAR S. Tumor glycolysis，an essential sweet tooth of tumor cells［J］. Semin Cancer Biol，2022，86（Pt 3）：1216-1230. DOI：10.1016/j.semcancer.2022.09.007.
［45］DU S H，LI Y，SU Z Q，et al. Index-based dietary patterns in relation to gastric cancer risk：a systematic review and meta-analysis［J］. Br J Nutr，2020，123（9）：964-974. DOI：10.1017/S0007114519002976.
［46］CARL N. Nonresolving inflammation redux［J］. Immunity，2022，55（4）：592-605. DOI：10.1016/j.immuni.2022.03.016.
［47］刘伟，倪家慧，张丹，等. 中医药调控胃“炎癌转化”癌前微环境的思考与策略［J］. 中华中医药杂志，2023，38（4）：1431-1435.
［48］吴皓萌，黄绍刚，王凤云，等. 基于胃微环境探讨中医药防治胃癌前病变的机制［J］. 中国实验方剂学杂志，2021，27（16）：245-250. DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20211697.
［49］SUN Y X，QIAN Y Z，CHEN C X，et al. Extracellular vesicle IL-32 promotes the M2 macrophage polarization and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via FAK/STAT3 pathway［J］. J Exp Clin Cancer Res，2022，41（1）：145. DOI：10.1186/s13046-022-02348-8.
［50］FROST B，SCHMIDT M，KLEIN B，et al. Single-cell transcriptomics reveals prominent expression of IL-14，IL-18，and IL-32 in psoriasis［J］. Eur J Immunol，2023，53（11）：e2250354. DOI：10.1002/eji.202250354.
［51］ROSANIA R，VARBANOVA M，WEX T，et al. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer［J］. BMC Gastroenterol，2017，17（1）：84. DOI：10.1186/s12876-017-0640-7.
［52］马佳乐，李慧臻，赵双梅，等. 中医药通过调控自噬治疗胃癌及癌前病变的研究现状［J］. 中国实验方剂学杂志，2021，27（4）：233-239. DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20202228.
［53］梁绮婷，杨良俊，郑嘉怡，等. 基于“脾为谏议之官”理论探讨脾虚病机与胃癌前病变细胞焦亡的相关性［J］. 中华中医药杂志，2020，35（5）：2453-2456.
［54］YE K，CHEN Z M，XU Y F. The double-edged functions of necroptosis［J］. Cell Death Dis，2023，14（2）：163. DOI：10.1038/s41419-023-05691-6.
［55］CHU Y M，WANG T X，JIA X F，et al. Fuzheng Nizeng Decoction regulated ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in the treatment of gastric precancerous lesions：a mechanistic study based on metabolomics coupled with transcriptomics［J］. Front Pharmacol，2022，13：1066244. DOI：10.3389/fphar.2022.1066244.
［56］LU S Y，GUO S，CHAI S B，et al. Autophagy in gastric mucosa：the dual role and potential therapeutic target［J］. Biomed Res Int，2021，2021：2648065. DOI：10.1155/2021/2648065.
［57］ZHANG H Y，DENG T，LIU R，et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer［J］. Mol Cancer，2020，19（1）：43. DOI：10.1186/s12943-020-01168-8.
［58］CHEN Y R，ZHANG P，CHEN W R，et al. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway［J］. Immunol Lett，2020，225：9-15. DOI：10.1016/j.imlet.2020.06.005.
［59］LIU K，LIU J，ZOU B R，et al. Trypsin-mediated sensitization to ferroptosis increases the severity of pancreatitis in mice［J］. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2022，13（2）：483-500. DOI：10.1016/j.jcmgh.2021.09.008.

（收稿日期：2023-11-10；修回日期：2024-02-06）
（本文编辑：贾萌萌）